Бактериология, 2026, том 11, №2, с. 5–7
Bacteriology, 2026, volume 11, No 2, p. 5–7

Современные разработки в области создания средств иммунопрофилактики сибирской язвы

Стигматизация сибирской язвы как биологического оружия и инструмента биотерроризма возникла после искусственной вспышки этой инфекции в США в 2001 г., что сделало ее проблемой национальной безопасности и общественного здравоохранения. За 25 лет по данной теме было опубликовано в мире более 20 тыс. статей.

Недавно появились последние данные о затратах на лечение от сибирской язвы в мире. Объем рынка лечения кожной формы в 2025 г. оценивается в 434,3 млрд долларов США и достигнет 797,92 млрд к 2033 г. при среднегодовом темпе роста 7,90%. Цифры достаточно неожиданные, но официальные, и если принять их к сведению, то проблема специфической профилактики сибирской язвы для контингентов риска вырисовывается особо актуальной.



Жана-Батиста-Андре Дамблана
«Вакцинация овец Л.Пастером», 1885.
Парижский Музей Пастера.

К настоящему времени разработки в области создания средств специфической профилактики сибирской язвы разделились на несколько направления: живые вакцины на основе ослабленных вирулентных штаммов; живые вакцины на основе бескапсульных штаммов; химические вакцины на основе протективного антигена *Bacillus anthracis*; комбинированные вакцины на основе бескапсульных штаммов и протективного антигена; комбинированные вакцины, компоненты которых получены с помощью методов генной инженерии. История создания таких вакцин или прототипов описана в нескольких монографиях по сибирской язве. В последние годы произошли значительные сдвиги в разработках наиболее безопасных и эффективных вакцин, лишенных многих отрицательных качеств живых вакцин в различных их вариантах.

В России для иммунизации людей традиционно используют вакцину СТИ-1 (по названию Санитарно-технического института, бескапсульный клон №1), полученную Н.Н.Гинсбургом в 1940 г. Она достаточно эффективна, однако вызывает различные нежелательные последствия, связанные с реактогенностью. И это не удивительно, так как практически все живые вакцины против бактериальных особо опасных инфекций по существу являются слабовирулентными штаммами. Специалисты, работающие в данной области, хорошо знают, какие процессы в организме человека и животных вызывают такие штаммы в период фазы нестерильного иммунитета. В связи с этим группы, работающие в мире по созданию средств иммунопрофилактики сибирской язвы, решают проблему конструирования субъединичных вакцин, обеспечивающих меньшую реактогенность при сохранении уровня протективности живых вакцин.

Для иммунизации сельскохозяйственных животных в России выпускается вакцина на основе штамма №55, которую начали применять с 1985 г., а с 1986 г. почти повсеместно используют только эту вакцину. Таким образом, в нашей стране узаконены только две сибиреязвенные вакцины для иммунизации людей и животных.

В США выпускается вакцина Anthrax Vaccine Adsorbed (Biothrax) адсорбированная жидкая, основу которой составляет протективный антиген, получаемый при культивировании бескапсульного штамма V770-NP-1-R. Состоит она из протективного антигена и следовых количеств LF (летальный

фактор) и EF (отечный фактор). С 1998 г. этой вакциной было привито более 520 000 военнослужащих США, для чего было использовано более 2 млн доз вакцины. Из 1544 случаев побочных реакций 5% оказались достаточно серьезными (эритема, отек и боль, лихорадка, усталость, головные боли и миалгия). Всего для создания иммунитета необходимо было осуществить 5 прививок в течение 18 мес. с ежегодной последующей ревакцинацией для поддержания титров антител. Улучшенной формой этого препарата явилась новая вакцина Cyfendus® с адъювантом CpG, которая вводится трехкратно обладает более низкой реактогенностью, хотя данных о масштабных эпидемиологических испытаниях не приводится.

Для профилактических прививок всех видов домашних животных против сибирской язвы по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения во многих странах мира применяют вакцину Anthrax Spore Vaccine. В частности, такую споровую вакцину на основе штамма 34F2 Sterne изготавливают в Великобритании. На основе этого штамма некоторое время также выпускалась вакцина с добавлением ланолина и жидкого парафина.

Есть множество экспериментальных вакцин и прототипов с различной эффективностью и реактогенность, но свое массовое применение нашли только указанные выше.

В 2019 г. в ГНЦ ПМБ была поставлена задача создания рекомбинантной субъединичной сибиреязвенной вакцины, приближающейся по протективности к живой СТИ-1 и обладающей меньшей реактогенностью. В результате исследований и разработок был получен штамм *Escherichia coli* – продуцент слитого белка rLF1-PA4. Слитые участки генома, кодирующие I домен LF, сшиты с IV доменом протективного антигена и клонированы в вектор pLate51. Была достигнута высокая индуцибельная экспрессия, что позволило получить промышленный результат по продуктивности от 75 мг/л, который может быть существенно увеличен при оптимизации самого производства белка. На основе этого слитного белка создан прототип препарата «Вакцина сибиреязвенная субъединичная комбинированная адсорбированная (ВССКА)», состоящая из химерного сибиреязвенного белка LF1-PA4 и биогенного агониста TLR-рецепторов – белка OmpA *Shigella flexneri*, сорбированных на гидроокиси алюминия. Наиболее трудоемким был именно поиск компонента, усиливающего протективные свойства слитного белка. Было показано, что OmpA достоверно увеличивает защитные свойства вакцины, и показана высокая эффективность препарата при 2–3-кратном введении. При заражении вирулентным штаммом в дозе 106 спор на кролика (~10–50 DCL) три серии вакцины обеспечивали защиту от гибели от 83 до 100% животных, что является очень хорошим результатом. Доклинические исследования начаты в 2025 г. и продолжаются в текущем. Основными положительными качествами разработанного препарата, отличающими его от живой вакцины, являются низкая реактогенность, возможность использования в сочетании с превентивной антибиотикотерапией, а также возможность аэрозольной вакцинации для усиления местного легочного иммунитета и некоторые другие.

В мире разрабатывается несколько принципиально новых вакцин для иммунизации против сибирской язвы. Одна из них – вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) – включает капсид основного антигена гепатита сурка (WHcAg), на каждой наночастице которого размещено 240 копий эпитопа LND (петлевого нейтрализующего детерминанта), защитного антигена *B. anthracis*. По данным разработчиков, этот прототип вакцины обеспечивал практически полную защиту кроликов от ингаляционного заражения спорами штамма *B. anthracis* Ames.

Было отмечено, что такую кандидатную вакцину можно лиофилизировать и затем восстанавливать без потери эффективности, что решает одну из самых серьезных логистических проблем при ее использовании в экстремальных условиях. Предварительные исследования показали, что данная конструкция обладает иммуногенностью для кроликов после 2 инъекций, а введение иммунной кроличьей сыворотки мышам обеспечивает защиту от аэрозольного заражения *B. anthracis*. Хотя это и предварительные эксперименты, сам подход является перспективным, особенно учитывая положительные результаты по аэрозольному заражению.

Еще одна вакцина против сибирской язвы, близкая по конструкции с разработанной в ГНЦ ПМБ, – корейская вакцина Barythrax inj., первая в мире зарегистрированная вакцина на основе рекомбинантных антигенов. Она создана на базе не продуцирующего токсины штамма бактерий *Bacillus brevi*, используемого для производства протективного антигена, который служит ключевым фактором для формирования противосибиреязвенного иммунитета. Данный препарат был создан в результате 28 лет исследований с использованием технологии рекомбинантных белков, когда экспрессируются только определенные антигены посредством генетической рекомбинации, что значительно снижает риск побочных эффектов, связанных с токсинами.

Имеется сообщение, что производитель вакцин в США, компания Emergent BioSolutions, также разработала рекомбинантную белковую версию вакцины против сибирской язвы со сниженной

реактогенностью, однако до настоящего времени препарат не получил одобрения регулирующих органов.

Одно из перспективных направлений, которые мы предполагаем развивать в ближайшее время, – это использование самореплицирующихся РНК (self-amplifying (sa) RNA) для создания иммунитета против особо опасных бактериальных инфекций. Такие первичные разработки проведены в отношении создания иммунитета против чумы, когда были сконструированы срРНК, несущие гены капсульного антигена и V-антигена. Была использована субгеномная промоторная структура венесуэльского вируса энцефалита лошадей (стандартная технология для данных целей). Затем срРНК была заключена в липидную наночастицу, которая и использовалась для иммунизации. В результате получены положительные результаты по протективности на мышах. Это технология высокой сложности, но вполне реализуемая на современном уровне развития молекулярной биологии, в т.ч. в нашем центре, где имеется вся информация об иммунодоминантных антигенах бактериальных возбудителей особо опасных инфекций и большинство клонированных конструкций. Одним из основных преимуществ применения срРНК является то, что их можно получать в больших количествах, намного больших, чем структур специфических мРНК, что технологически и экономически оправдано при производстве. Но для реализации данного направления следует иметь в виду, что бактерии намного сложнее вирусов и введение срРНК, несущих 1–3 гена протективных антигенов, может не дать искомой защиты. В этой связи направление должно развиваться в сторону создание мультиплексных систем с наиболее сильными антигенами и/или их комбинациями.

Таким образом, выбранная тактика создания вакцин против сибирской язвы, реализуемая в ГНЦ ПМБ, отвечает современным направлениям в данной научной и прикладной области исследований, а также имеет выраженные перспективы для дальнейшего совершенствования получения вакцин, отличающихся высокой эффективностью и безопасностью.

Главный редактор, академик РАН И.А.Дятлов